

20 30 '28
Lancet Medical Library
UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ de MÉDECINE
*Laboratoire de Thérapeutique
Expérimentale (Professeur
B. Wiki).*

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

sur la

Dilaudide

(Dihydromorphinone)

Thèse
présentée à la Faculté
de Médecine de l'Uni-
versité de Genève pour
l'obtention du grade de Docteur en Médecine

par

Mehmed Osman

de Zafranbolou (Turquie)

Ancien assistant à
l'Institut Pathologique
de l'Université de
Genève

Genève
Imprimerie D. Jonas, 95, Rue de Carouge
1929

Thèse No 1286

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ de MÉDECINE
Laboratoire de Thérapeutique
Expérimentale (Professeur
B. Wiki).

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

sur la

Dilaudide

(Dihydromorphinone)

Thèse
présentée à la Faculté
de Médecine de l'Uni-
versité de Genève pour
l'obtention du grade de Docteur en Médecine
par

Mehmed Osman
de Zafranbolou (Turquie)

Ancien assistant à
l'Institut Pathologique
de l'Université de
Genève

Genève
Imprimerie D. Jonas, 95, Rue de Carouge
1929

Thèse No 1286

La faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M. le Professeur B. Wtki, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là, émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Le Doyen :

Prof. Dr. M. ROCH

*Qu'il nous soit permis d'exprimer
ici toute notre gratitude à Mon-
sieur le Professeur B. WIKI,
pour le bienveillant intérêt qu'il
nous a témoigné au cours de nos
recherches et dans la rédaction de
la présente thèse.*

*Nous remercions M. le Docteur
Béboux, assistant au Laboratoire
de Thérapeutique, qui par son
assistance nous a aimablement
aidé dans l'élaboration du travail.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Monsieur le Professeur B. Wiki, directeur du Laboratoire de Thérapeutique nous a engagé à entreprendre quelques recherches pharmaco-dynamiques sur la Dilaudide. Nos expériences, qui n'ont pas la prétention d'avoir épuisé le sujet, sont consignées dans la présente thèse. Celle-ci comprend les chapitres suivants :

1. Propriétés chimiques et physiques de la Dilaudide.
2. Effets généraux.
3. Equivalent toxique.
4. Action sur la respiration.
5. Expériences concernant l'air courant.
6. Action sur la circulation.
7. Accumulation, constatations anatomo-pathologiques.
8. Discussions et conclusions.

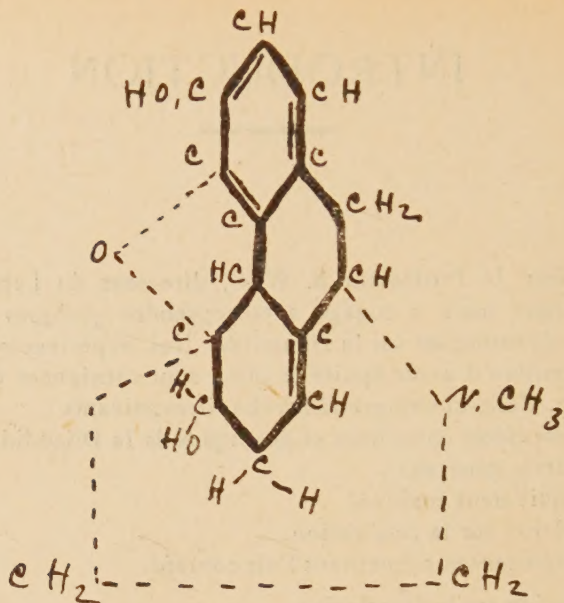
Tandis que les observations cliniques se rapportant à la Dilaudide sont nombreuses, les recherches pharmaco-dynamiques sont rares. Les seules dont nous ayons connaissance ont été faites dans l'Institut pharmacologique de Heidelberg, sous la direction du Prof. Gottlieb.

Nous donnons ci-dessous la traduction libre du résultat de ces expériences publiées dans les *Münch. med. Woch.* 1926 N° 15, p. 595-597.

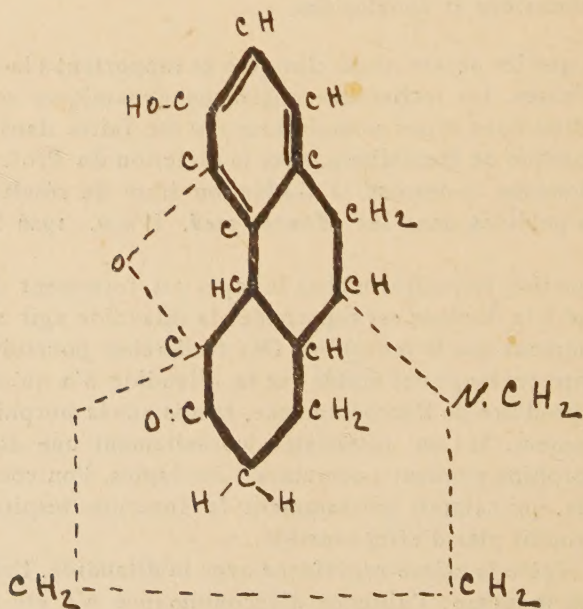
« La fonction respiratoire chez le lapin est fortement diminuée, la sensibilité à la douleur est supprimée; la dilaudide agit 2-3-4 fois plus puissamment que la morphine. Des recherches poursuivies pendant un temps prolongé ont établi que la dilaudide n'a qu'une faible tendance à produire de l'accoutumance, tandis que la morphine la fait naître facilement. Si l'on administre journellement une dose suffisante de morphine pendant 4 semaines à des lapins, l'on constate que cet alcaloïde, qui calmait puissamment la fonction respiratoire au début, ne produit plus d'effet sensible.

Si l'on répète la même expérience avec la dilaudide, l'effet reste sensiblement le même; l'absence d'accoutumance n'a été constatée que chez le lapin. »

1) PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET PHYSIQUES



Morphine



Dilaudide

La dilaudide n'est point un nouvel alcaloïde de l'opium, mais un produit de synthèse. Comme la dicodide procède de la codéine, par réduction d'une part, par l'introduction de la fonction cétone à la place de l'alcool d'autre part, la dilaudide dérive de la morphine, et ce nouveau corps correspond à la formule ci-dessus. (voir p. 2).

Le nom chimique de la dilaudide est : dihydromorphinone. La dilaudide est introduite dans le commerce sous forme d'un sel, le chlorhydrate de dihydro-morphinone. Celui-ci, très soluble dans l'eau, se dissout facilement dans l'alcool chaud, très difficilement dans l'alcool froid. Le chlor de dihydromorphinone n'est pas soluble dans l'éther. La solution aqueuse est incolore, à réaction neutre; si l'on y ajoute de l'ammoniaque ou du carbonate desodium, la base précipite sous forme d'une poudre blanche cristallisée, dont le point de fusion est de 259-260°, et qui est soluble dans un excès de soude caustique.

2) EFFETS GÉNÉRAUX

Nous avons étudié les effets de la dilaudide sur des animaux à sang froid et sur des animaux à sang chaud.

A) Animaux à sang froid :

Nous avons pris comme animal d'expérience la grenouille verte et la grenouille rousse. L'effet principal de la dilaudide, administrée à dose assez forte, se traduit par un état de somnolence avec abolition des mouvements spontanés, perte de sensibilité, disparition des réflexes et flaccidité plus ou moins complète. A ce moment la respiration se ralentit; peu après elle s'arrête complètement. Cette période est précédée d'une certaine excitation générale accompagnée d'une exagération de tous les réflexes. Ce stade est d'une durée très variable; il peut faire défaut avec de très hautes doses, ou au contraire être prédominant. Aux doses moyennes cet état d'hyperexcitabilité initiale peut durer environ une heure.

Ensuite, la grenouille, en sortant de sa période de flaccidité, présente une nouvelle phase d'hyperexcitabilité avec parfois un état subconvulsif; après ce dernier stade, l'animal se calme peu à peu, ses réflexes redeviennent normaux, et il se rétablit plus ou moins rapidement, présentant alors une certaine mollesse. Si la dose a été suffisante, la mort peut survenir au cours de la période de flaccidité. Nous donnons ci-dessous quelques détails concernant nos expériences sur les grenouilles.

Après injection dans le sac lymphatique thoracique de 15 cgr. par kg. d'animal de dilaudide en solution à 2%, nous avons constaté les phénomènes suivants : 2-3 minutes après l'injection, il survient dans certains cas, une agitation plus ou moins intense; l'animal saute vo-

lontiers, sa respiration est fréquente, il s'oriente vivement lorsque l'on fait tourner l'assiette sur laquelle on l'a placé. Cette agitation va diminuant d'intensité. Puis une heure après au maximum, l'animal est calme, il paraît somnolent, il perd peu à peu toute spontanéité; les réflexes sont conservés même assez vifs. Parfois les pattes sont agitées par de petites secousses fibrillaires. A ce moment les réflexes sont très faibles. Deux heures après l'injection, la grenouille est encore somnolente, cependant elle commence à manifester une réactivité très exagérée, à la moindre excitation. Cette hyperexcitabilité disparaît au bout de 4-5 heures, l'animal est calme et ne réagit qu'assez paresseusement. Quand on injecte des doses inférieures à 15 cgr. par kg., on observe à peu près les mêmes phénomènes mais plus atténués. C'est la période d'agitation qui prédomine.

La dose de 5 cgr. par kg. d'animal ne produit que de l'hyperexcitabilité avec une légère diminution des mouvements spontanés et de la réactivité.

Aux doses de 3-5 cgr. par kilogramme, il se produit seulement une agitation assez intense, sans le moindre changement des réflexes ou de la spontanéité.

Aux doses de 18-20 cgr. par kg. la grenouille, après une période d'excitation de plus en plus courte ou même inexistante, tombe dans un état de flaccidité plus ou moins complète, puis se rétablit, mais après 2-3 jours seulement.

La dose mortelle minima est assez variable, elle oscille entre 20-30 cgr. par kg. d'animal, d'ailleurs, les grenouilles d'été supportent une dose beaucoup plus forte que les grenouilles d'hiver. Le métabolisme accéléré chez les grenouilles d'été explique très bien la rapidité de destruction ou d'élimination de l'alcaloïde dans l'organisme.

B) Animaux à sang chaud :

a) Chez un cobaye à qui on a fait une injection hypodermique de 5 cgr. par kg. d'animal (dose non mortelle, mais très active), en utilisant une solution à 5‰, on voit survenir les phénomènes suivants : quelques minutes après l'injection déjà, l'animal perd sa vivacité; il reste plus ou moins immobile sur place, se met en boule; de temps à autre, il présente des secousses localisées particulièrement au train antérieur et à la tête. Quand on lui pince les oreilles ou les pattes, il ne fait aucun mouvement de défense, il paraît être devenu insensible, les réflexes cornéens ne se produisent plus; par contre lorsqu'on frappe des mains, il sursaute, inquiet court à petits pas. La respiration ne tarde pas à se ralentir, et au bout de 20 minutes environ, elle est tombée 50-60‰ de sa valeur initiale. Cet état dure environ une heure, puis l'animal s'affaisse, tombe sur le flanc, mais ne se laisse pas tourner sur le dos. Environ 1 heure et demie ou 2 heures

après l'injection, la respiration s'accélère (80 inspirations par minute). La sensibilité au pincement et le réflexe cornéen reviennent; bientôt après, l'attitude devient plus ou moins normale. Le cobaye paraît être rétabli.

En administrant 10 cgr. de dilaudide par kg. d'animal, les phénomènes observés sont différents. Immédiatement après l'injection, l'animal est très excité; il s'effraie facilement; puis peu à peu, il se tranquillise, ne crie plus lorsqu'on lui pince les oreilles et les pattes. La respiration se ralentit. Une demi-heure après l'injection, le réflexe cornéen disparaît. Lorsqu'on met l'animal sur le flanc, ce n'est qu'avec peine qu'il peut se remettre en position normale. Cette période de dépression dure à peu près deux heures, puis l'animal sort de sa torpeur, et devient hyperexcitable; il présente des secousses, des convulsions, surtout localisées à la face. Il a des mouvements de rétropulsion; tout en restant insensible au pincement, l'animal présente de l'hypersensibilité acoustique: un peu plus tard, il a une tendance à s'affaiblir sur son train postérieur. Cet état dure 12-20 heures. En effet, l'animal ne paraît rétabli qu'au bout de 24 heures. Lorsque la dose est un peu plus forte (15 cgr. par kg.) l'animal présente les mêmes symptômes, mais beaucoup plus intenses. Tout d'abord le cobaye, quelques minutes après l'injection, montre une torpeur avec une insensibilité très grande qui dure environ une heure. Puis surviennent les phénomènes d'ordre moteur: démarche saccadée, affaissement des pattes postérieures, convulsions plus ou moins généralisées, des secousses musculaires localisées, tantôt à une patte à tantôt l'autre tantôt à la tête. La durée de l'intoxication dépasse 24 heures; mais le rétablissement se fait toujours. La dose de 20 cgr. par kg. d'animal est la dose limite; certains animaux la supportent, d'autres y succombent. Voici ce qu'on voit: après une courte période de tranquillité, l'animal délire assez violemment pendant une demi-heure environ, puis le calme survient, la démarche est chancelante, le cobaye s'affaisse, présente de temps à autre des secousses et des soubresauts. L'intoxication dure 2-3 jours, pendant lesquels l'animal est abattu, chancelant, présente de l'hématurie, puis il se rétablit lentement, à moins que la mort ne survienne.

La dose de 25 cgr. par kg. a tué rapidement un de nos animaux, tandis qu'un autre a supporté cette dose; nous avons observé, dans un cas, les symptômes suivants: dès après l'injection, l'animal présente une torpeur accompagnée d'une insensibilité plus ou moins intense; peu à peu il s'affaisse, puis tout à coup il tressaute, se dresse sur ses pattes postérieures, il escalade le treillis de sa cage, il est en proie à un délire procursif continu. La respiration, rallen-

tie au début, devient polypnéique; l'animal convulse. Une heure après l'injection, l'animal présente des secousses musculaires isolées dans le train postérieur, se tord à droite et à gauche. Puis il est agité de secousses généralisées; il tombe sur le flanc, présente des convulsions cloniques des quatre pattes. Un de nos animaux a succombé lors d'un accès, l'autre après avoir fait plusieurs accès, s'est rétabli au bout de 3-4 jours. La dose de 30-35 cgr. par kg., est toujours mortelle. Le cobaye présente les mêmes symptômes que ceux décrits ci-dessus, mais encore plus violents. L'animal meurt dans un laps de temps très court (une demi-heure.)

A la dose de 3-5 cgr. par kg. d'animal, l'effet de la dilaudide se traduit assez rapidement: les réflexes cornéens disparaissent, l'insensibilité à la douleur apparaît et dure à peu près 2 heures. L'animal s'affaisse, il présente de temps à autre de légères secousses, la respiration se ralentit; puis la torpeur disparaît, l'animal devient excitable, la respiration s'accélère et le cobaye présente une certaine agitation qui se calme après plusieurs heures; au bout de 24 heures, il paraît rétabli. Quand la dose n'est plus que de 2-3-5 milligr. par kg. d'animal, l'insensibilité au pincement survient 10-15-20 minutes environ après l'injection en même temps que le réflexe cornéen disparaît, l'animal est plus ou moins affaibli, et cet état dure à peu près 3-4-5 heures sans qu'on observe de phénomènes dus à l'hyperexcitabilité; l'animal paraît rétabli au bout de 12 à 24 heures environ.

Un milligr. par kg. d'animal ne produit qu'une légère insensibilité de courte durée sans phénomènes moteurs.

L'injection de $\frac{1}{4}$ de milligr. par kg. ne détermine qu'une légère torpeur avec un peu d'anesthésie à la douleur; cette dose peut être considérée comme dose active minima.

C) Chez le lapin :

Une injection hypodermique de 10 cgr. de dilaudide par kg. d'animal, dose très active, mais non mortelle, produit les phénomènes suivants: 2 minutes après l'injection, l'animal devient polypnéique et un peu inquiet, bientôt après, il s'affaisse sur le ventre, le nez à terre, les pattes antérieures sont plus ou moins écartées du tronc. La respiration se ralentit et tombe à 20 inspirations environ par minute, parfois elle devient profonde, irrégulière, périodique avec apnée de 10" et plus.

L'insensibilité des oreilles est précoce et très prononcée; ainsi un fort pincement ne produit que la fermeture nette de l'œil du même côté. Il en va de même du pincement des pattes, de la peau du ventre et du dos; par contre, un frôlement des poils de la moustache

ou des cils produit un mouvement réflexe de la tête et même quelques mouvements de défense généralisés. La muqueuse nasale reste sensible. Quinze minutes après l'injection, l'animal est affaibli, les pattes postérieures écartées, la tête est entre les pattes antérieures, les oreilles basses; il salive abondamment. Tant qu'on le laisse tranquille il demeure dans cet état somnolent avec anesthésie à la douleur et conservation du sens tactile; quand on le réveille, en le mobilisant, il s'avance en rampant; et après quelques efforts, il retombe dans son sommeil. Avec beaucoup de précautions, on peut mettre l'animal sur le flanc. Tous les réflexes tendineux sont exagérés. De temps à autre, le lapin présente des secousses isolées qui n'ont pas de caractère convulsif proprement dit. Ensuite, l'animal sort peu à peu de sa torpeur, il remue parfois la tête et fait des efforts pour changer de place, mais il n'avance qu'en se trainant sur le ventre, puis il tombe bientôt dans l'immobilité. Cet état de sommeil avec exagération des réflexes tendineux et anesthésie plus ou moins prononcée à la douleur dure, généralement, plusieurs heures, puis les phénomènes vont en s'atténuant, et au bout de 24 heures l'animal paraît rétabli.

La dose de 15 cgr. par kg. d'animal peut être mortelle, mais non de manière foudroyante.

Cinq minutes après l'injection, le lapin est déjà dans un état de somnolence assez marqué; quand on procède avec beaucoup de douceur, on peut le mettre sur le côté. L'insensibilité des oreilles, des pattes, de la peau du ventre, s'établit peu à peu. Le frolement des moustaches et des poils du dos reste sans effet, le réflexe cornéen devient de plus en plus faible. 20 minutes après, les réflexes patellaires sont très exagérés ainsi que tous les autres réflexes tendineux. L'animal tout en restant somnolent ne se laisse plus coucher sur le flanc, il rampe allongé sur le ventre. La somnolence est interrompue par des périodes d'agitation, l'animal exécute des mouvements avec une certaine maladresse, il présente parfois des secousses; mais qui ne prennent pas réellement le caractère convulsif proprement dit. Cet état se prolonge pendant quelques heures, et le lendemain l'animal présente une certaine dépression avec exagération des réflexes et parfois de petites secousses isolées. Le surlendemain, l'animal paraît presque revenu à son état normal, et pourtant il succombe la nuit suivante. A l'autopsie nous ne constatons qu'une congestion rénale.

A 20 cgr. par kilogramme, dose qui peut tuer l'animal en trois quarts d'heure, nous avons observé les phénomènes suivants: déjà une minute après l'injection hypodermique, l'animal tout en conser-

vant sa position perd sa sensibilité à la douleur tandis que la sensibilité tactile persiste ; le pincement des oreilles, des pattes et de la peau du tronc ne produit plus aucun effet. *Chose curieuse, nous avons observé qu'en pinçant fortement une oreille l'animal ferme l'œil correspondant.* Trois minutes après l'injection, l'animal s'affaisse petit à petit. Le réflexe cornéen est extrêmement faible, le réflexe patellaire est normal. La respiration est fortement ralentie (15 inspirations par minute, plus ou moins espacées), parfois périodique. Dix minutes après l'injection, la sensibilité tactile est encore conservée : le frôlement des poils produit son effet normal : bientôt après, on peut mettre l'animal sur le flanc, même sur le dos. Quinze minutes après l'injection l'animal entre dans un stade d'hyperexcitabilité, ses réflexes commencent à être exagérés : il paraît dormir, on peut le mettre sur le flanc, même sur le dos. Peu après, il présente de petites convulsions faciales, la respiration s'accélère (45 inspirations par minute). Le lapin, de temps à autre, paraît sortir de sa torpeur, il se retourne spontanément, fait quelques mouvements ; mais il s'affaisse bientôt, les pattes postérieures en extension. Vingt minutes après l'injection, un choc sur la table déclenche des mouvements réflexes exagérés ; l'animal ne se laisse plus mettre sur le flanc. Il persiste une certaine raideur. Le pincement des oreilles, des pattes et de la peau du ventre n'est suivi d'aucun effet. Parfois l'animal présente de petites secousses spontanées, localisées. L'animal perd la notion de l'orientation et montre une certaine hyperexcitabilité mêlée de torpeur avec insensibilité à la douleur. Peu après, l'animal entre en convulsions généralisées qui se produisent par accès d'abord espacés, puis plus ou moins rapprochés.

25 minutes après l'injection, la respiration est considérablement accélérée (70 inspirations par minute) ; 30 minutes après l'injection, l'animal présente un état spasmodique, il remue de temps en temps ses pattes de manière saccadée.

Une demi-heure environ après le début de l'injection, il se produit un accès tétaniforme avec opisthotonos, l'animal pousse des cris. Peu après un nouvel accès survient, suivi de crises prolongées subintrantes. L'animal se cyanose, les réflexes sont abolis, et peu après, lors d'une dernière crise violente, l'animal meurt.

Nous avons observé les phénomènes suivants avec de petites doses : Deux lapins, auxquels on avait injecté sous la peau 3-5 cgr. de dilaudide par kg. d'animal, ont présenté un état de somnolence d'une durée de près de 4 heures, de l'affaiblissement musculaire, de l'insensibilité à la douleur, de la diminution ou parfois l'abolition des réflexes cornéens. La respiration se ralentit, le minimum allait jusqu'à 15 inspirations par minute.

Les animaux s'allongent et de temps en temps ils avancent en rampant. Cet état dure plusieurs heures allant en s'atténuant, et au bout de 24 heures les lapins paraissent rétablis.

A la dose de 1-2 cg. par kg. d'animal, l'effet de la dilaudide se traduit de la même façon; mais les animaux se rétablissent plus rapidement (12 heures après l'injection).

Chez le chien :

Nous n'avons pu faire que quatre expériences chez le chien. Voici le résumé de ce que nous avons observé : la dose de 1/100 de mg. par kg. d'animal s'est montrée encore active. A la dose de 0,1 mg., après 2-5 minutes déjà, le chien se montre impressionné, devient somnolent, se couche volontiers, et sa respiration se ralentit nettement. Après une première période de polypnée l'animal vomit, il est en proie à des démangeaisons : ce sont là des phénomènes qui résultent d'une excitation cérébrale. Puis 2-3 heures après l'injection, il s'établit un état de faiblesse musculaire très net, mais qui n'aboutit pas à la vraie démarche hyénoïde. Le chien devient plaintif, ses réflexes paraissent plutôt exaltés, et l'on observe parfois des mouvements fibrillaires au niveau des muscles des extrémités. Cet état de dépression dure 1-2 heures, puis le rétablissement ne tarde pas à survenir.

A la dose de 1/3-1/2 mg. par kg. d'animal, les mêmes phénomènes apparaissent. Il s'y ajoute de la salivation plus ou moins abondante, de l'augmentation du péristaltisme intestinal, une forte insensibilité des extrémités au pincement, une attitude et une démarche hyénoïdes. La durée de l'effet du médicament se prolonge 10 à 14 heures.

Après injection de 5 et surtout de 10 mg. par kg. d'animal, le sommeil est assez profond et prolongé, la faiblesse musculaire, la démarche hyénoïde sont très accusées, la salivation est assez abondante. La respiration tombe à 14 inspirations par minute, les réflexes tendineux sont nettement exagérés. L'insensibilité au pincement est très accusée. Cet état dure plusieurs heures (15-18 heures); le lendemain (20-24 heures après l'injection) il ne reste qu'une faible dépression et une démarche mal assurée.

3) EQUIVALENT TOXIQUE

Les expériences précédentes nous ont permis d'établir la dose mortelle minima de la dilaudide chez nos animaux de laboratoire.

La dose mortelle pour un kg. de grenouille, est de 30 cg; mort en 20 minutes; (injection dans le sac lymphatique d'une solution à

5⁰ m). Alors que la dose mortelle pour 1 kg. de cobaye est de 20 à 25 cg. (injection hypodermique d'une solution à 2⁰ m.) Toutes proportions gardées, les animaux à sang froid supportent donc une dose plus forte que les animaux à sang chaud.

Les chiffres que nous indiquons pour la morphine, la dionine, la codeïne et l'héroïne sont ceux que M. le Prof. A. Mayor donne dans son étude des « Derivés de la morphine utilisés en thérapeutique. »

Ceux de l'eucodal sont tirés de la thèse de M. Teyssie et du travail de M. le prof. B. Wiki. Ceux de la dicodide sont tirés de la thèse de M. Badrutt :

Doses toxiques mortelles par kg. de grenouille, injection dans le sac lymphatique.

1) Morphine (chlorh.)	100-150	cg.
2) Héroïne	50	cg.
3) Eucodal	50	cg.
4) Dionine	30	cg.
5) Dilaudide	30	cg.
6) Codeïne (chlorh.)	20	cg.
7) Dicodide	13-16	cg.

Dose mortelle par kg. de cobaye, injection hypodermique.

1) Morphine (chlorh.)	50	cg.
2) Dilaudide	20-25	cg.
3) Codeïne (chlorh.)	20	cg.
4) Héroïne	20	cg.
5) Dionine	15	cg.
6) Eucodal	8-15	cg.
7) Dicodide	6	cg.

Dose toxique mortelle par kg. de lapin, injection hypodermique :

1) Morphine (chlorh.)	20-40-60	cg.
2) Dilaudide	20	cg.
3) Héroïne	10	cg.
4) Eucodal	8-10	cg.
5) Dicodide	8	cg.
6) Codeïne (chlorh.)	5-10	cg.
7) Dionine	5-6	cg.

Il est à remarquer que vis à vis de la morphine, de l'eucodal, de la dicodide et de la dilaudide, la sensibilité des deux espèces d'animaux est presque identique : tandis que le cobaye serait bien

plus résistant que le lapin à l'intoxication par la dionine et la codéine d'une part, l'héroïne d'autre part.

4) ACTION SUR LA RESPIRATION

Nos expériences ont été faites à l'aide du pneumographe de Marey. Nous fixons le lapin sur le plateau de Malessez, puis après avoir obtenu un tracé de la respiration à l'état normal, nous injectons la dilaudide dans la veine auriculaire postérieure de manière à ce que 1 cc. pénètre par minute dans le courant sanguin. Immédiatement après le début de l'injection, les mouvements respiratoires se ralentissent.

Ce ralentissement va en s'accroissant pendant quelques minutes et le maximum est atteint avec une dose moyenne de 5 mg. par kg. d'animal; le chiffre des mouvements respiratoires par minute qu'on observe à ce moment, varie dans les limites assez larges (8-22).

Le maximum de ralentissement est habituellement assez rapidement atteint. Dans certains cas ce n'est qu'après quelques oscillations que le chiffre des mouvements respiratoires atteint son minimum; mais il s'agit alors de différences négligeables dont nous n'avons pas tenu compte. Le nombre des mouvements respiratoires tombe en moyenne à 15-16⁰/₀ de sa valeur initiale. Pendant quelques minutes, la fréquence des inspirations ne varie guère quoiqu'on continue l'injection, puis elle augmente graduellement. En même temps que la respiration s'accroît, apparaissent les premiers indices d'un état subconvulsif; les secousses d'abord isolées et rares, vont en se rapprochant et aboutissent à une crise tétanique qui trouble profondément le rythme respiratoire et rend impossible la détermination du chiffre exact des inspirations. Les deux protocoles que nous publions permettent de suivre la marche de l'intoxication dans tous ses détails.

Expérience du 27 Avril 1927

Lapin de 1550 gr. N° VI

Injection intraveineuse d'une solution de dilauidide à 4^o.₀₀ dans du liquide physiologique

Temps	Respirat. par minute	Total en mg.	
—	70	—	Le lapin respire norma-
—	78	—	lement
3 heures	77	—	Début de l'injection; on
			injecte d'abord 1 cc. par mi-
			nute.
1'	55	4	Trente secondes après le
			début de l'injection la respi-
			ration commence à se rallen-
			tir.
2	18	8	
3	13	12	La respiration se ralentit
			graduellement, sans présen-
			ter aucune tendance à la pé-
			riodicité.
4	13	16	
5	12	20	Maximum de ralentisse-
			ment.
6	13	24	La fréquence des respira-
			tions augmente.
7	13	28	La respiration est régu-
			lière; aucune tendance au ty-
			pe périodique.
8	15	32	Une petite secousse spon-
			tanée. A partir de ce moment,
			on injecte 2 cc. p. minute.
9	17	40	Assez forte secousse spon-
			tanée.
01	21	48	L'animal est très exita-
			table; de violentes secousses
			l'agitent incessamment.
11	26	56	Arrêt de l'injection.

Expérience du 5 Mai 1927

Lapin de 1880 gr. N. IX

Injection intraveineuse de dilaudide à 2⁰/₀₀ dans du liquide physiologique.

Temps	Respirat par min.	Quantité inject. en mg. au total.
-------	----------------------	--------------------------------------

2h. 58'	168	—
---------	-----	---

Le lapin est polypnéique; on introduit l'aiguille à injection dans la veine auriculaire post. et l'on attend que l'animal soit calme.

59	150	—
----	-----	---

3h. 0	140	—
-------	-----	---

Début de l'injection. On injecte 1 cm³ par minute.

1	85	2
---	----	---

2	24	4
---	----	---

La respiration se ralentit graduellement, le rythme, d'abord assez régulier, devient très nettement périodique. Animal très calme.

3	12	6
---	----	---

La respiration atteint son maximum de ralentissement.

4	12	8
---	----	---

5	12	10
---	----	----

La respiration est nettement périodique.

6	12	12
---	----	----

On injecte 2 ccm. (4 mg.) par minute.

7	12	16
---	----	----

8	13	20
---	----	----

La respiration perd sa périodicité; elle tend à s'accélérer.

9	14	24
---	----	----

10	14	28
----	----	----

11	16	32
----	----	----

12	15	36
----	----	----

L'animal montre une certaine hyperexcitabilité.

13	19	40
----	----	----

Il remue la tête et les pattes.

14	20	44
----	----	----

15	19	48
----	----	----

Temps	Respirat.u par min.	Quantité inject. en mg. au total	
16	20	52	Même état.
17	19	56	
18	21	60	Parfois une inspiration
19	25	64	profonde.
20	32	68	
21	33	72	
22	34	76	
25	37	80	Une forte secousse.
24	42	84	Une faible secousse.
25	46	88	Une forte secousse.
26	55	92	
27	39	96	Les secousses se précipi- tent.
28	70	100	On arrête l'expérience.

Ces expériences ont été faites au nombre de 10 ; ci-dessous nous donnons un tableau synoptique des résultats enregistrés. Pour calculer le pourcentage des mouvements respiratoires nous devrions partir du chiffre que le lapin a présenté au début. Or, la plupart de nos lapins ayant été polypnéiques, nous prenons comme chiffre moyen, un peu arbitrairement, mais que l'expérience a justifié, celui de 70.

Comme nous l'avons déjà dit, le chiffre minimum des mouvements respiratoires varie passablement (de 8-22) ; mais en dépouillant les 10 observations on voit que le chiffre 22 est exceptionnel (lapin N. vi). Il a été observé chez un lapin qui a atteint d'emblée ce chiffre ; la respiration reste ensuite à ce taux jusqu'à l'apparition d'une violente crise convulsive. Les 9 autres animaux présentent un minimum de 8-12 inspirations par minute ; même si nous tenons compte du chiffre exceptionnel de 22, nous arrivons à une moyenne de 11 inspirations par minute (16%). Si l'on fait abstraction du chiffre 22, la moyenne serait de 10 seulement, représentant 14% de la valeur primitive. Au moment où les premiers symptômes de l'hyperexcitabilité apparaissent, la respiration est déjà accélérée ; mais cette accélération est très variable. Le plus souvent on voit apparaître des secousses ; mais deux fois sur 10 expériences, les premières manifestations consistent dans l'apparition d'un accès convulsif. En moyenne, le nombre des mouvements respiratoires avait triplé, même quadruplé, et atteint le chiffre

de 36 par minute (N° 1) = 51⁰/₁₀ du chiffre conventionnel de 70 du début. La dose injectée à ce moment était de 43 mg. par kg. en moyenne.

De nos 10 lapins, 3 sont morts peu de temps après la fin de l'expérience :

le lapin N° 1 — 10 minutes après la dernière injection, 44 mg. par kg. au total (à 1/2⁰/₁₀₀)

le lapin N° 3, — 67 minutes après avoir reçu 111 mg. par kg. au total (1⁰/₁₀₀)

le lapin N° 4. — 93 minutes après la fin de l'injection, 67 mg. par kg. au total (à 2⁰/₁₀₀)

Ces 3 animaux ont succombé dans un laps de temps variant de 10 à 93 minutes après la fin de l'injection, au cours d'accès plus ou moins violents de convulsions. La dose mortelle moyenne (injections intraveineuse de solutions à 1/2 · 2⁰/₁₀₀), est de 74 mg. par kg. d'animal.

Mais il y a deux autres lapins qui ne sont pas morts immédiatement après l'expérience, ni le jour suivant, mais 3-4 jours après. A l'autopsie de ces animaux morts tardivement (v. v(1). et qui avaient succombé après avoir présenté de la diarrhée et de l'albuminurie, on a constaté une forte congestion rénale.

Le lapin N° vi, atteint d'une forte diarrhée, a été utilisé 4 jours après pour une expérience avec du gluconate de calcium; il a succombé rapidement à une dose très peu élevée. Il est donc probable qu'abandonné à lui-même il serait certainement mort et peu de temps après.

Les 4 lapins qui ont survécu, ont reçu respectivement 61 mg. (à 1⁰/₁₀₀), 51 mg. (à 4⁰/₁₀₀), 53 mg. (à 2⁰/₁₀₀), 18 mg. (à 1/2⁰/₁₀₀) par kg. = 46 mgr. en moyenne.

Les chiffres absolus des doses injectées sont donc très variables; il n'en reste pas moins que la dilaudide exerce une action toujours la même au point de vue qualitatif; mais que sa puissance d'action, c'est à dire sa toxicité, est très variable. On constate la mort précoce après 44 mg. (1/2⁰/₁₀₀), 111 mg. (1⁰/₁₀₀) 67 mg. (2⁰/₁₀₀); après 43 mg. (3⁰/₁₀₀) et 42 mg. (4⁰/₁₀₀) la mort survient après quelques jours.

Nous avons déjà constaté la mort tardive chez un lapin (voir page) qui avait reçu une dose non immédiatement mortelle, et nous avons vu succomber un certain nombre de cobayes après des doses qui habituellement ne sont pas mortelles.

Tableau des expériences

1) Lapin	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Poids	1800	2180	1680	2580	1250	1380	1350	1330	1880	2030
Concentration des solut. injectées (pour mille)	1/2	1	1	2	3	3	4	4	2	1/2
Nombre des mouvements respiratoires au début	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
Nombre des mouvements respiratoires au ma- ximum de ralentis...	9	8	12	8	10	22	12	11	12	7
Idem, exprimés en o/o..	13	11	17	11	14	31	17	16	17	10
Nombre des resp. au mo- ment de la Ire secousse	36	94	60	38	20	22	14	16	37	18
Idem, en o/o.....	51	134	86	54	29	26	20	23	53	26
Nombre de resp. au mo- ment de la crise con- vulsive.	36	..	90	65	...	22	26	...	...	...
Idem en o/o.....	51	..	129	23	...	26	39	...	...	...
Quantité de dilaudide (mg) au maximum de ralentissement.	6	6	6	14	6	6	12	8	6	9
par kg.....	3,3	2,7	3,6	5,4	4,8	4,3	8,9	6	3,3	4,4
Quantité absolue à la ire secousse (mg.)	79	118	138	172	54	72	30	38	76	34
par kg.....	44	54	63	67	43	52	22	29	40	17
Quantité injectée au to- tal (mg.)	98	132	188	172	54	72	56	68	100	36
par kg.....	44	61	111	67	43	52	42	51	53	18



Suite de l'expérience ...



mort

survit

mort

mort

mort après trois jours

survit; 5 jours ap. utilisé pr. une autre opér.

mort 4 jours après

survit

survit

survit

5) EXPÉRIENCES SUR L'AIR COURANT

Pour étudier l'influence qu'exerce la dilaudide sur la respiration, il ne suffit pas de compter le nombre des mouvements respiratoires dans un temps donné, il faut examiner aussi si l'air courant change, et dans quel sens. Pour nos recherches, nous nous sommes servi de l'appareil de Dreser, légèrement modifié par M. le Prof. B. Wiki et qui nous a donné des résultats très satisfaisants. En mesurant non pas l'air courant d'un seul mouvement respiratoire, mais celui de toutes les inspirations qui se font pendant un espace de temps donné, on arrive à établir par un calcul simple et avec une exactitude suffisante l'air courant par minute et ensuite l'air courant par mouvement respiratoire. Nous n'avons pas tenu compte de la différence de volume de l'air expiré à 38° et de l'air refroidi à 20° à 25° environ par l'eau de notre appareil.

L'air courant varie plus ou moins selon les lapins. — Il est en moyenne de 420 cc. par minute, pour un chiffre d'environ 70 inspirations par minute.

Nous exposons ci-dessous les résultats de nos expériences.

Voici de quelle manière nous avons procédé : le lapin est fixé sur le dos, au plateau de Malassez. Nous anesthésions la région sous-hyôïdienne, et après trachéotomie et introduction de la canule, nous suturons l'incision cutanée. Nous attendons quelques instants et nous comptons le nombre, par minute, des mouvements respiratoires du lapin. A un moment donné la canule trachéale est mise en rapport avec l'appareil de Dreser muni de sa soupape de Muller.

On compte le nombre de mouvements respiratoires pendant un temps donné, et on mesure en même temps le volume de l'air expiré.

Après avoir effectué de cette façon quelques mensurations, on injecte de la dilaudide et l'on répète ces injections à intervalles réguliers. Pour l'injection de la dilaudide, nous avons employé la voie artérielle, l'artère fémorale droite,

Ci-après les procès-verbaux détaillés de trois expériences :

Expérience du 8 Juin 1927

Lapin de 2000 gr.

Quantité injectée de Mouvements Air courant en cc
 dilaudide par kg en mg. respiratoires par mouv. par minute
 Mensurat. par inject. au total par minute respirat.

1	—	—	57	7,4	420
2	—	—	59	6,3	372
3	—	—	57	5,5	312
4	—	—	63	5,7	360
—	1	1	—	—	—
5	—	—	40	6,45	258
—	1	2	—	—	—
6	—	—	19	11,4	210
—	1	3	—	—	—
7	—	—	14	18,4	258
—	1	4	—	—	—
8	—	—	13	16,3	214,58
—	1	5	—	—	—
9	—	—	16	19	304
—	1	6	—	—	—
10	—	—	14	20,8	292
—	1	7	—	—	—
11	—	—	15	19,3	290
12	—	—	16	19,5	312
—	1	8	—	—	—
13	—	—	15	15,2	228
—	1	9	—	—	—
14	—	—	16	19,5	312
—	1	10	—	—	—
15	—	—	15	20,5	308
—	2	12	—	—	—
16	—	—	16	15,7	252
—	2	14	—	—	—
17	—	—	19	14	266
—	2	16	—	—	—
18	—	—	20	13,4	268
—	2	18	—	—	—
19	—	—	23	12,6	290
—	2	20	—	—	—
20	—	—	28	12,4	248
—	2	22	Secousses, hyperexcitabilité		
21	—	—	31	10	310

Mensurat.	Quantité injectée de dilaudide par kg en mg.		Mouvements respiratoires		Air courant en cc. par minute respirat.
	par inject.	au total	par minute	par minute	
22	2	24	27	11	297
23	2	26	30	9,2	276
24	2	28	44	6,9	303,6
25	2	30	40	6,9	276
26	2	32	52	4,3	223,6
27	2	34	53	4,3	227,9
28	2	36	53	4,3	227,9
29	2	38	64	3,2	204
30	2	40	70	2,7	189
31		Secousse	75	2,5	188
32	4	44	75	2,8	210
33			140	1,5	210
34	5	49	188	1,45	200
35	10	59	135	1,45	196
36	10	69	130	1,25	160

L'expérience est interrompue ; le lapin a reçu au total 69 mg. de dilaudide par kg.

Moyenne normale 59 6,2 366

Maximum de ralentissement de la respiration à

4 mg. par kg. 13 = 22 % du chiffre moyen

Air courant au maximum de ralentissement . . . 214 = 59 %

Expérience du 10 juin 1927 (N° 2)

Lapin ds 2000 gr. Solut. à 2 ‰

Mensur.	Quantité de dilaudide		Inspirations p. minute	Air courant en cc.	
	inject. p. par inject.	kg. en mg au total		par mouvement respiratoire	p. minute
1	—	—	92	3,8	348
2	—	—	90	3,6	324
3	—	—	90	3,93	354
—	1	1	—	—	—
4	—	—	62	4,8	300
5	—	—	42	5,4	228
6	—	—	41	4,8	198
—	1	2	—	—	—
7	—	—	22	11,4	252
—	1	3	—	—	—
8	—	—	14	17,5	246
—	1	4	—	—	—
9	—	—	9	18,4	166
10	—	—	11	19	208
—	1	5	Début de la respiration périodique		
11	—	—	6	21,3	128
—	1	6	—	—	—
12	—	—	5	24	120
13	—	—	8	16	128
—	1	7	—	—	—
14	—	—	8	23,5	188
—	1	8	—	—	—
15	—	—	6	21,3	128
16	—	—	8	22,75	182
—	1	9	—	—	—
17	—	—	7	26,3	184
—	1	10	—	—	—
18	—	—	9	20,2	182
—	2	12	—	—	—
19	—	—	10	18,5	185
—	2	14	—	—	—
20	—	—	12	20,8	242
21	—	—	15	20	300
—	2	16	—	—	—
22	—	—	13	16,3	212
—	4	20	—	—	—
23	—	—	14	19	264
—	4	24	—	—	—
24	—	—	24	10,7	256
—	4	28	—	—	—

Expérience du 10 juin 1927 (N° 2)

Lapin ds 2000 gr. Solut. à 2 ‰

Mensur.	Quantité de dilaudide		Inspirations p. minute	Air courant en cc.	
	inject. p. kg. en mg.	par inject. au total		par mouvement p. minute respiratoire	
25	—	—	32	7,5	240
—	4	32	—	Petite secousse spontanée	
26	—	—	60	3	180
—	4	36	—	Petite secousse	
27	—	—	60	3,6	216
—	4	40	—	—	—
28	—	—	100	2	200
29	—	—	100	2,28	280

L'expérience est interrompue, le lapin a reçu au total 40 mg. de dilaudide par kg. Moyenne normale 91 inspir. p. min., air courant p. mouv. respir. 3.8; par minute, 342. Maximum de ralentissement de la respiration (6 mg. par kg.) 5 = 5,5 ‰. Air courant au maximum de ralentissement par minute (120 = 35 ‰)

3. Expérience du 15 Mai 1927

Lapin de 2100 gr., solution à 2 ‰.

Mensurat.	Quantité injectée de		Mouvements respiratoires par minute	Air courant en cc.	
	par inject.	au total		par mouv. respirat.	par minute
1	—	—	69	6,26	432
2	—	—	67	6,9	462
3	—	—	70	9,86	480
—	1	1	—	—	—
4	—	—	22	12,13	267
5	—	—	19	15,47	294
—	1	2	—	—	—
6	—	—	6	27	162
7	—	—	7	31	217
—	1	3	—	Longue pause de 45''-50''	
8	—	—	8	30	240
9	—	—	10	25	250
—	1	4	—	Respir. plus ou moins périod.	
10	—	—	12	25, 16	302
11	—	—	10	26,2	262

Mensurat.	Quantité injectée de dilaudide p. kg. en mg.		Mouvem. respiratoires par minute	Air courant en cc p. mouv. p. minute respirat.	
	p. inject.	au total			
—	1	5	—	—	—
12	—	—	14	22	208
—	1	6	—	—	—
13	—	—	18	16,2	292
—	1	7	—	—	—
14	—	—	20	13,6	272
—	1	8	—	—	—
15	—	—	18	14,9	268
—	2	10	—	—	—
16	—	—	37	8,75	324
—	2	12	—	—	—
17	—	—	104	4	416
—	2	14	—	Petite secousse spontanée	
18	—	—	120	2,77	334,40
—	2	16	—	Hyperexcitabilité	
19	—	—	130	2,22	286
20	Subconvulsions		150	2,05	308
21	—	—	150	2,1	315

L'expérience est interrompue.

Convulsions incessantes

Le lapin a reçu au total 16 mg.

de dilaudide par kg. d'animal.

Moyenne normale	69	6,6	460
-----------------	----	-----	-----

Maximum de ralentissement
de la respiration (mg. p. kg.) $6=9\%$

Air courant au maximum de ralentissement	—	—	162=35%
---	---	---	---------

Ci-dessous, nous donnons un petit tableau synoptique comparatif de nos trois expériences faites avec de la dilaudide, et de trois expériences faites avec de la dicodide par M. Badrutt et que nous empruntons à sa thèse.

Dilaudide :

	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Moyenne à l'état normal
Nombre des respirat. par minute	59	91	69	73
Air courant par mouvement respirat.	6,2	3,8	6,6	5,5 .
Air courant par minute en cc.	366	342	460	389
Dose injectée au moment du maximum de ralentissement respiratoire mg. p. kg.	4	6	2	moyenne 4
Nombre des inspirations par minute au maximum de ralentissement.	13=22 %	5,5=5 %	6=9 %	12 %
Air courant par mouvement respiratoire au maximum de ralentissement (cc)	16,5=265 %	248=650 %	27=410 %	441 %
Air courant par minute au maximum de ralentissement en cc.	232=63 %	120=35 %	164=36 %	45 %

Nous dressons ci-dessous un tableau en nous basant sur les chiffres que M. Badrutt donne dans sa thèse.

Dicodide :

	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Moyenne à l'état normal
Nombre des respirat. par minute	50	67	60	59
Air courant par mouvement respiratoire	7,3 cc.	6,6 cc.	7,1 cc.	7 cc.
Air courant par minute	365 cc.	442 cc.	426 cc.	411 cc.
Dose injectée au moment du max. de ralentissement respiratoire (p. kg.)	12 mg.	12 mg.	10 mg.	moyenne 11,6 mg.

	Exp. 1	Exp. 2	Exp. 3	Moyenne
Nombre des inspirations par minute au max. de ralentissement	21 = 42 ⁰ / ₁₀₀	24 = 36 ⁰ / ₁₀₀	21 = 35 ⁰ / ₁₀₀	22 = 38 ⁰ / ₁₀₀
Air courant par mouvement respiratoire au max. de ralentissement	12,8 = 175 ⁰ / ₁₀₀	12,6 = 191 ⁰ / ₁₀₀	10 = 141 ⁰ / ₁₀₀	169 ⁰ / ₁₀₀
Air courant par minute au max. de ralentissement	269 = 74 ⁰ / ₁₀₀	302 = 68 ⁰ / ₁₀₀	210 = 40 ⁰ / ₁₀₀	63 ⁰ / ₁₀₀

Le nombre des mouvements respiratoires au début de l'expérience a été assez différent chez nos trois animaux : ainsi dans l'expérience N. II, le lapin respirait 91 fois par m. ce qui influe fortement le pourcentage. Au moment du maximum de ralentissement, l'air courant par mouvement respiratoire a été toujours fortement augmenté ; il atteint alors 2,5, 6, 5 et 4 fois le volume normal ; par contre, l'air courant par m., au même moment, est toujours fortement diminué, il n'atteint que 63⁰/₁₀₀, 33⁰/₁₀₀, et 36⁰/₁₀₀, en moyenne 45⁰/₁₀₀ de la valeur primitive ; malgré l'augmentation très considérable de l'air courant par mouvement respiratoire, il reste un déficit dû à la diminution du nombre des mouvements respiratoires dans l'unité de temps.

Nous comparons plus loin nos résultats avec les chiffres obtenus par Badrutt. Faisons remarquer immédiatement que la dilaudide ralentit bien plus fortement la respiration et diminue bien plus puissamment l'air courant, par minute, que ne le fait la dicodide.

6) Action sur la circulation

Pour étudier l'effet cardio-vasculaire de la dilaudide, nous avons introduit cet alcaloïde dans le bout central de l'artère fémorale droite du lapin au niveau de triangle de Scarpa, une des carotides étant mise en rapport avec le kymographion de Ludwig.

Nous citons deux expériences à titre d'exemple :

Expérience du 1er mars 1927 (N 1)

Lapin de 2150 gr.

Quant. injectée					
Temps	Pression	Pouls	Respir.	p. kg. au total	en mg.
57	—	—	—	—	Mise au kymographion
58	106	168	72	—	La press. est ondulante
59	102	180	72	—	
0	102	180	78	1/10	1re inject. de dilaudide en solution à 2 ⁰ / ₁₀₀ .
1	103	192	48	—	La respiration se ralentit brusquement.
2	103	204	48	2/10	2 ^{me} inject. 1/10 mg par kg.
3	104	198	48	—	Respiration profonde, le pouls s'accélère.
4	104	186	48	—	Pression est en plateau
5	102	192	48	3/10	3 ^{me} injection 1/10 mg. par kg.
6	101	192	46	—	
7	104	198	44	4/10	4 ^{me} injection 1/10 mg. par kg.
8	102	198	43	—	
9	102	204	42	5/10	5 ^{me} injection 1/10 mg. par kg.
10	101	214	42	—	Les réflexes cornéens sont positifs ; léger larmolement; la respiration se ralentit graduellement.
11	98	192	38	7/10	6 ^{me} injection 2/10 mg. par kg.
12	98	186	33	—	L'animal présente un pouls ample, la pression tombe un peu.
13	100	177	35	8/10	7 ^{me} injection 1/10 mg. par kg.

				Quant. injectée	
Temps	Pression	Pouls	Respir.	p. kg.	au total en mg.
14	100	174	34	I	8 ^{me} injection 2/10 mg. par kg.
15	102	156	31	—	Pouls devient de plus en plus ample.
16	99	164	29	1,2	9 ^{me} injection 2/10 mg. par kg.
18	108	126	25	—	
19	—	—	25	1,4	10 ^{me} injection 2/10 mg. par kg. — Inspiration profonde.
20	—	—	25	1,7	11 ^{me} injection 3/10 mg. par kg. — Lapin calme paraît endormi.
21	114	108	22	—	Pression monte.
22	—	—	21	2	12 ^{me} injection 3/10 mg. par kg.
24	117	96	20	—	Amplitude du pouls très grande.
25	—	—	—	2,5	13 ^{me} injection 5/10 mg. par kg.
26	117	96	17	3	14 ^{me} injection 5/10 mg. par kg.
28	130	84	18	—	Pression élevée, pouls lent ; respiration se ralentit progressivement, mais elle est assez régulière tout en ayant tendance légère au type périodique.
29	—	—	16	3,5	15 ^{me} injection 5/10 mg. par kg.
32	141	72	16	—	A l'ébranlement du plateau, le lapin ne répond pas, il dort.
33	—	—	—	4	16 ^{me} injection 5/10 mg. par kg.
35	118	70	14	—	La respiration atteint son minimum de fréquence.

Quant. injectée					
Temps	Pression	Pouls	Respir.	p. kg. au total	en mg.
37	—	—	—	4,5	17 ^{me} injection 5/10 mg. par kg. Pulsat. un peu moins amples.
41	—	—	—	5	
42	108	84	14	—	
43	—	—	15	6	19 ^{me} injection, 1 mg. p. kg.
45	108	81	14	7	20 ^{me} injection, 1 mg. par kg.
47	105	84	16	—	Réflexes patellaires faibles; le larmoie- ment continue, res- piration profonde.
48	—	—	—	8	21 ^{me} injection, 1 mg. par kg.
49	106	84	16	—	Respiration un peu ondulante, pouls très lent.
50	—	—	14	9	22 ^{me} injection, 1 mg. par kg.
51	—	—	16	10	23 ^{me} injection, 1 mg. par kg.
52	106	84	16	—	
53	—	—	17	12	24 ^{me} injection, 2 mg. par kg.
55	99	84	18	14	25 ^{me} injection, 2 mg. par kg. Les réflexes sont normaux.
57	100	96	17	16	26 ^{me} injection, 2 mg. par kg., respiration lente et irrégulière.
59	101	90	17	20	27 ^{me} injection, 2 mg. par kg. L'animal est calme, ne répond à aucune excitation tactile.
60	100	90	17	20	28 ^{me} injection, 2 mg. par kg. Le pouls s'accélère et devient petit.

Temps Pression Pouls Respir. Quant. inject.
p. kg. en mg. au tot.

66	100	—	20	—	
67	—	—	20	22	29 ^{me} injection 2 mg. p. kg., resp. profonde.
68	92	120	19	25	30 ^{me} injection 3 mg. p. kg.
70	97	120	18	28	31 ^{me} injection, 3 mg. p. kg., le pouls plus ample.
72	105	102	17	—	
73	—	—	19	31	32 ^{me} inject, 3 mg. p. kg.
75	100	102	24	35	33 ^{me} inject, 4 mg. p. kg.
76	109	—	23	40	34 ^{me} inject, 5 mg. par kg., animal calme, mais excitable.
78	—	—	26	45	35 ^{me} inject, 5 mg. p. kg.
80	108	96	26	50	36 ^{me} inject, 5 mg. p. kg.
82	103	90	31	—	La respir. s'accélère.
83	—	—	32	60	37 ^{me} inject, 10 mg. par kg., l'animal est nettement hyperexcitable.
—	—	—	—	—	Il convulse au moindre choc sur le plateau.
86	106	144	32	—	
87	—	—	—	65	38 ^{me} inject, 5 mg. p. kg. l'animal convulse violemment. la respir. n'est plus comptable, puis s'arrête tempor.
89	160 104 102	102 140	—	—	
94	75	168	—	—	Le lapin est en proie à des convulsions faciales et à des secousses incessantes des extrémités. La respir. est entretenue par les mouvem. convulsifs.
96	—	—	—	70	39 ^{me} inject, 5 mg. p. kg.
97	90	150	—	—	Convuls. continuelles.
98	—	—	—	80	40 ^{me} inject, 10 mg. p. kg.
100	81	—	—	130	41 ^{me} inject, 50 mg. par kg. Cyanose de la face et état convulsif permanent, la pression tombe rapidement.
103	27	120	A.R.		On applique la respiration artificielle.

Quant. injectée

Temps Pression Pouls Respir. p. kg. au total en mg.

107	82	120	A. R. A.	—	Arrêt de la respiration artificielle, on ne constate aucune respirationspontanée.
109	69	144	R. A.	—	On applique à nouveau la resp. artificielle.
110	—	—	—	180	42 ^{me} inject, 50 mg. par kg., Cyanose de la face très marquée, convulsions continues.
113	46	180	—	—	Inject. 2 gouttes d'adrénaline à 1 ‰ dans du Na Cl à 8 ‰.
114	—	—	—	—	
114,30''	—	—	—	—	Inject. de 3 gouttes d'adrénaline à 1 ‰.
115	117	222	A.R.A.	—	Arrêt de la respiration artificielle.
116	130	222	—	—	Chute de la pression; le pouls se ralentit.
117	35	162	—	—	Le cœur s'arrête et l'animal meurt.

L'animal est mort par arrêt de la respiration, il a reçu au total 180 mg par kg.

Expérience du 18 Mai 1927

Quant. injectée

Temps Pression Pouls Respir. p. kg. au total en mg.

58	—	—	—	—	Mis au kymo.
59	105	240	50	—	Pression légèrement ondulante, pouls régulier.
60	102	240	47	2/10	1 ^{re} inject. 2/10 mg. par kg. d'une solution à 2 ‰.
2	104	258	38	—	Ralentissement immédiat de la respiration. Pression ondulante.
3	—	—	37	4/10	2 ^{me} inject. 2/10 mg. par kg.
5	98	252	30	—	3 ^{me} inject. 3/10 mg. par kg., pouls régulier, la pression monte.
6	—	—	30	7/10	
8	110	258	24	—	

Quantité injectée

Temps Pression Pouls Respir. p. kg. au tot. en mg.

9	—	—	23	1	4 ^{me} inject. 3/10 mg. par
11	116	246	21	—	kg. l'animal est tran-
					quille.
12	—	—	19	1,5	5 ^{me} inject. 5/10 mg. par
13	113	252	17	—	kg., pression assez
					régulière.
15	—	—	18	2	6 ^{me} inject. 5/10 mg. par
18	118	192	28	—	kg., le ralentissement
					du pouls continue.
19	—	—	24	3	7 ^{me} inject. 1 mg. par kg.
20	118	222	19	—	le pouls s'accélère un
					peu.
21	—	—	19	4	8 ^{me} inject. 1 mg. par kg.
23	122	218	16	—	la pression continue à
					s'élever.
24	—	—	18	6	9 ^{me} inject. 2 mg. par kg.
26	115	216	12	—	la respiration atteint
					son minimum de fré-
					quence.
27	—	—	12	9	10 ^{me} inject. 3 mg. par
28	117	198	13	—	kg., apnée de 7 à 8
29	120	228	15	—	secondes, la respira-
					tion est du type périodique.
30	—	—	16	13	11 ^{me} inject. 4 mg. par
32	112	218	16	—	kg., statu quo.
33	—	—	18	18	12 ^{me} inject. 5 mg. par
35	111	216	19	—	kg., pres. ondulante.
36	—	—	18	28	13 ^{me} inject. 10 mg. par
37	110	222	16	—	kg., la respiration est
					irrégulière, avec ap-
					née pendant 13 à 16".
38	—	—	18	40	14 ^{me} inject. 12 mg. par
40	111	210	19	—	kg. La respiration se
					régularise.
41	—	—	20	50	15 ^{me} inject. 10 mg. par
					kg., le lapin s'étire,
					présente de petites
					secousses
44	112	210	20	—	L'animal est très exci-
					table.
45	—	—	21	60	16 ^{me} inject. 10 mg. par
46	111	216	21	—	kg. Secousses spon-
					tanées plus nombreuses;
					la pression est
					ondulante, très irrégulière.
47	—	—	28	70	17 ^{me} inj. 10 mg. p. kg.

					Quant. injectée
Temps	Pression	Pouls	Respir.	p. kg. au total en mg.	
49	112	228	32	80	18 ^{me} inject. 10 mg. p. kg. Les secousses sponta-
51	109	222	51	—	nées se rapprochent les unes des autres.
52	—	—	50	90	19 ^{me} inject. de 10 mg. par kg.; subitement éclate une crise convulsive, tétani-
54	113	222	—	—	que avec phase tonique de 10", puis phase clonique.
55	—	—	—	100	20 ^{me} inject. de 10 mg. par kg.
56	140	222	—	—	Convulsions.
57	—	—	—	110	21 ^{me} inject. de 10 mg. par kg.
58	130	180	—	—	Convulsions faciales et généralisées, respira- tion in comptable et entretenue par des secousses.
59	—	—	—	120	22 ^{me} inject. de 10 mg. par kg.
60	123	204	—	—	La respiration est défi- ciente, puis elle s'arrête.
61	36	—	R. A.	130	23 ^{me} inject. de 10 mg. par kg. On applique la respiration artifi-
62	72	—	R. A.	—	cielle, la pression tombe assez brusque-
63	126	210	R. A.	—	ment à 36. Le lapin est inerte. Grâce à la respiration artificielle la pression remonte à un niveau supérieur à la normale.
64	—	—	A. R. A.	140	24 ^{me} inject. de 10 mg. par kg., on arrête la respiration artificielle.
65	135	150	—	—	La respiration est en- tretienue par des se- cousses convulsives.
66	—	—	—	150	25 ^{me} inject. de 10 mg.
68	136	180	—	160	26 ^{me} inject. de 10 mg. par kg., les secousses sont moins fortes.

					Quantité injectée
Temps	Pression	Pouls	Respir.	p. kg. au tot.	en mg.
70	153	—	—	170	27 ^{me} inject. de 10 mg.
					par kg. les secousses se précipitent, aucun mouvement respiratoire, syncope cardiaque brusque, mort apparente.
70,25''	8	0	0	—	
71	—	0	0	—	On applique la respiration artificielle, pression à 8 mm.
72	8	0	R. A.	—	environ, le cœur présente à nouveau quelques rares contractions
					Même état.
73	11	—	R. A.	—	A la suite de la compression de l'aorte abdominale la pression remonte très légèrement et le pouls reparait.
74	14	120	R. A.	—	
					Le pouls est régulier, mais la pression restant très basse, on injecte 2 gouttes d'adrénaline à 1 ⁰ / ₁₀₀ dans 5 cc. Na. Cl à 8 ⁰ / ₁₀₀ .
75	16	150	R. A.	—	
					La pression monte immédiatement et atteint 168 mm. de mercure, soit un chiffre supérieur à la normale.
76	168	180	R. A.	—	
76,20''	—	—	A. R. A.	—	On arrête la respiration artificielle. La respiration spontanée est revenue, lente et profonde.
77	148	198	10	—	L'animal ne présente pas de secousses. Le pouls s'accélère et devient régulier.
78	146	216	19	—	
79	132	216	13	—	Les secousses réapparaissent.
80	107	204	14	—	Cyanose de la face; le lapin convulse. La pression baisse.
81	97/82	—	—	—	
84	63	180	—	—	Toujours des secousses
85	60	—	—	180	28 ^{me} inj. de 10 mg. p. kg.

Temps Pression Pouls Respir. Quant. inject.					
p. kg. en mg. au tot.					
87	72	198	22	—	Pres. tombe de pl. en pl
88	62	—	18	200	29 ^{me} injection de 20 mg. par kg., la respiration n'est entretenue que par des secousses.
90	—	—	—	220	30 ^{me} inj. de 20 mg. p. kg.
91	60	192	22	—	Le sang devient noir ; pression basse ; la respiration se fait de pl. en pl. incomplète
92	—	—	15	240	31 ^{me} inject. de 20 mg. par kg., secousses.
94	56	180	23	260	32 ^{me} inj. de 20 mg. p. kg.
95	58	—	11	—	La pression tombe graduellement, le pouls est de plus en plus petit, la respiration ne tarde pas à s'arrêter. On applique la respir. artif.
96	16	—	15	—	
97	10	0	R. A.	—	Le pouls revient sous l'influence d'une injection de 2 gouttes d'adrénaline à 1°/°° dans 5 cc. de Na Cl à 8/°° et la pression monte rapidement à 150 mm.
98	40	—	R. A.	—	
99	152	180	A R. A.	—	On suspend la respiration artificielle, et l'on constate la présence d'une respiration spontanée.
100	136	180	18	—	33 ^{me} inj. de 50 mg. p. kg. La pression tombe peu à peu, le pouls se ralentit, la respiration reste suffisante.
101	92	168	27	310	
102	75	168	24	—	
103	58	—	17	360	34 ^{me} injection de 50 mg. par kg. La respiration s'arrête, le coeur bat encore une minute environ tandis que la pres. tombe à 10 mm., puis le coeur s'arrête.
104	16	108	—	—	
104,15''	10	0	—	—	

Résumé de l'expérience N° 1.

L'injection d'une faible dose (1/10) de dilautide répétée toutes les deux minutes, ne produit pour ainsi dire aucun effet sur la pression, jusqu'à la dose totale de un mg. par kg. ; par contre, ces faibles quantités produisent déjà des changements remarquables sur la fonction respiratoire ; le nombre des respirations tombe immédiatement de 78 à 48 sous l'influence de 1/10 mg. par kg. ; celui des pulsations reste stationnaire. Les injections subséquentes ralentissent encore la respiration, et quand la dose a atteint 1 mg. par kg., le lapin ne respire plus que 31 fois par minute soit 40 % de la valeur initiale. Le lapin dort, le réflexe cornéen est faible, les pulsations varient très peu jusqu'à la dose de 6 mg. par kg., puis elles se sont un peu ralenties, de 5 à 10 % environ. La sensibilité au pincement est fortement atténuée, il existe donc un état de sommeil avec analgésie. Quand la dose atteint 3 mg. par kg., on voit la pression monter de 20 % environ.

Le lapin reste plus ou moins sensible à l'atouchement, et il devient, tout en dormant, de plus en plus analgésique. Le pouls se ralentit fortement, son chiffre peut tomber à 50 % de sa valeur primitive, et comme d'autres expériences l'ont prouvé, le ralentissement est d'origine centrale, la section du pneumogastrique le fait disparaître. La respiration continue à se ralentir, elle devient de plus en plus périodique. A la dose de 4-5 mg. par kg., la respiration ne se fait plus que 14 fois par minute, elle est donc tombée à 18 % de son chiffre primitif. La pression est plus élevée qu'au début, le pouls est tombé à 70-80 par minute, il est donc très ralenti (à peu près 40 %).

En continuant les injections jusqu'à 2 cg. par kg., on voit pendant très longtemps la pression rester stationnaire, un peu au-dessus de celle du début, le pouls reste lent quoiqu'un peu plus rapide qu'au moment où la respiration a atteint son plus grand ralentissement. Ensuite la respiration commence à s'accélérer, tout en restant lente (18-20 p. m); vers 40 à 50 mg. par kg., le lapin devient hyperexcitable et présente des secousses. Quand on atteint 60 mg. par kg., les convulsions éclatent, deviennent subintrantes, alors le pouls s'accélère ; mais son chiffre n'atteint que 75 à 80 % de sa valeur primitive, et la respiration ne se fait que 30 à 32 fois par minute. A 130 mg. par kg., une crise de tétaniforme éclate, peu après l'animal entre en convulsions continuelles et il meurt par arrêt de respiration au

milieu d'une crise convulsive. On peut sauver l'animal en faisant la respiration artificielle ; mais la pression reste assez basse, ce n'est pourtant pas le coeur qui fléchit, ce sont les vaso-moteurs. En effet, une injection d'adrénaline est capable de faire remonter la pression, au moins pendant un certain temps, jusqu'à une valeur dépassant notablement celle du début (lapin normal) : mais le centre respiratoire est définitivement paralysé, le lapin meurt aussitôt que l'on cesse la respiration artificielle.

Résumé de l'expérience N° 2 :

En procédant avec prudence (injection de dilaudide d'un cinquième de mg. par kg.) on voit la respiration se ralentir graduellement, elle arrive à 12 inspirations par minute (au début : 50) soit 24 % du chiffre primitif. Lorsque la dose injectée a atteint 6 mg. par kg., la pression est de 15 % inférieure à celle du début, le pouls se ralentit, mais pas notablement (216 contre 240). Le lapin dort, il est plus ou moins analgésique, mais devient excitable, au frôlement particulièrement.

Quand la dose atteint 50-60 mg. par kg., les secousses spontanées surviennent, la pression et le pouls restent plus ou moins stationnaires (pression au dessus, pouls au-dessous de la moyenne) jusqu'à la dose de 90 mg. par kg. Alors les convulsions éclatent, la pression s'élève fortement, le pouls devient irrégulier, la respiration est entretenue par des secousses cloniques extrêmement nombreuses survenant après de courtes phases de convulsions toniques.

En continuant les injections, on voit la respiration s'arrêter (130 mg. par kg.), mais, non pas définitivement, car une courte période de respiration artificielle réveille le centre respiratoire et le lapin reprend sa respiration spontanée. Les injections subséquentes (170 mg. par kg. au total) produisent une syncope cardiaque. Ce n'est qu'avec beaucoup de peine (respiration artificielle, massage du coeur, compression de l'aorte abdominale, injections d'adrénaline) qu'on peut sauver l'animal ; la pression après avoir atteint et dépassé la valeur primitive, se fixe à 70 à 75 % de sa valeur, le pouls reste un peu ralenti. Sous l'influence d'injections subséquentes, la respiration spontanée disparaît (260 mg. par kg.) et une seconde syncope cardiaque survient ; l'adrénaline et la respiration artificielle sauvent à nouveau l'animal et le coeur est encore une fois capable de fournir un effort qui fait monter, temporairement, la pression à 150 mm. En injectant de nouvelles doses (260 mg. par kg. au total) il se produit une dernière syncope à laquelle l'animal succombe étant donné que l'on ne fait rien pour le sauver à nouveau.

Résumé de l'expérience N° 3 (Kymo 4).

On procède un peu différemment que pour les deux précédentes expériences ; on injecte toutes les deux minutes 1 mg. par kg. d'animal de dilaudide à 2^e $\frac{0}{100}$. Des l'injection de 1 mg. on observe un ralentissement de la respiration qui de 91 passe à 38 (environ la moitié de la valeur primitive). La fréquence du pouls reste la même, mais la pression baisse légèrement (de 80 à 72). A partir de la seconde injection (2 mg. par kg. au total) le pouls se ralentit légèrement et le nombre des respirations continue à diminuer. A la sixième injection, soit à la dose de 6 mg. par kg. au total, la respiration tombe à 19 par minute, le pouls continue à se ralentir, la pression se maintient autour de 70 mm. Hg. Le lapin est somnolent, les réflexes cornéens sont affaiblis. Après la dixième injection, soit 10 mg. par kg. au total, la respiration qui par moment a une légère tendance au type périodique, se maintient autour de 22 à 24 ; le pouls est de 104 et la pression à 70 mm. Hg. Ce n'est qu'à la dose de 14 mg. par kg. que la respiration s'accélère plus fortement, le pouls et la pression restent inchangés. La respiration, quoique le lapin soit endormi, se maintient très longtemps autour de 35 à 40 mouvements respiratoires par minute. Ce n'est qu'à partir de 55 mg. par kg. au total, quelle tend à s'accélérer davantage. La pression et le pouls restent inchangés. A la dose de 70 mg. par kg., l'animal commence à présenter une hyperexcitabilité assez nette ; à la dose de 100 mg. par kg., la respiration s'est passablement accélérée (60 par minute), le pouls tend à diminuer de fréquence (144), alors que la pression reste stationnaire (70), semblable à celle du début. A 110 mg. par kg., l'hyperexcitabilité augmente de plus en plus, la respiration s'accélère davantage et devient très irrégulière (100 par minute). Par suite de légères secousses subconvulsives la pression moyenne tend à augmenter de 5 à 6 mm. de mercure. On injecte dans l'artère, à ce moment, 1 mg. de sulfate d'atropine (1 cc. d'une solution à 1 $\frac{0}{100}$) ; cette intervention ne produit aucun effet notable sur la fréquence du pouls. A la dose de 120 mg. par kg., l'animal subconvulse continuellement, sa respiration est assez rapide (120). A la dose de 135 mg., dose mortelle dans les deux expériences précédentes, le lapin est agité de secousses subconvulsives incessantes, la respiration est de 150, le pouls légèrement accéléré (186) et la pression à 88-84, c'est-à-dire nettement supérieure à celle du début. Une minute environ avant la 41^{me} injection, soit à la dose de 145 mg. par kg. au total, l'animal présente une crise de convulsions avec phase tonique suivie de très violentes convulsions cloniques. Peu après, de nouvelles crises tétaniformes avec phase

clonique surviennent, au cours desquelles la pression monte à 120-130 mm., le pouls s'accélère de même, dépassant 222 ; mais la respiration un instant abolie ne tarde pas à reprendre et à rester suffisante pour assurer la survie de l'animal. A partir de ce moment, l'injection répétée de deux minutes en deux minutes à la dose de 5 mg., ne paraît avoir plus aucune influence notable sur le lapin qui continue à convulser.

C'est ainsi qu'à la dose de 155 mg. par kg. au total, la respiration est entretenue grâce à un état subconvulsif permanent, le pouls est de 234 environ. c'est-à-dire presque aussi fréquent qu'au début de l'expérience (240). la pression par contre est tombée à 52 (diminution de 35% de la pression initiale). A 165 mg. par kg. on peut compter environ 40 secousses convulsives par minute, le pouls se ralentit de nouveau (plus ou moins 180), et la pression continue à baisser (42).

A 180 mg. par kg., on observe le même état; à partir de ce moment, on injecte la substance dans la veine auriculaire postérieure ; mais il ne semble pas que ce mode d'administration fasse survenir des changements notables à l'état de l'animal. A la dose de 200 mg. la pression oscille entre 32 et 34 mm Hg., le pouls est à 180, donc relativement lent. On compte environ 42 mouvements subconvulsifs par minute. On fait alors, toutes les minutes, une injection intraveineuse de 5 mg. par kg. A la dose de 215 mg. par kg. au total, la pression baisse à 30 mm., le pouls se ralentit (plus ou moins 170) et les mouvements spasmodiques ne sont plus qu'au nombre de 25 par minute, environ. A la dose de 220 mg. par kg., l'état convulsif diminue encore (15 mouvements), la pression est à 28, le pouls à 170 environ. A la dose de 225 mg. par kg., le pouls se ralentit notablement (96 par minute), la pression tombe à 22 et les mouvements convulsifs sont au nombre de 12. il suffit alors d'une nouvelle injection intraveineuse de 5 mm. par kg., pour voir la respiration spasmodique s'arrêter environ 20'' après l'injection; le coeur bat encore quelques instants, très ralenti, la pression tombe à 15 et l'animal meurt sans que l'on cherche à le sauver par la respiration artificielle, les massages ou l'adrénaline.

Remarquons que le centre respiratoire n'a pas été suffisamment touché, lors des deux violentes crises tétaniformes, pour causer la mort de l'animal par l'arrêt de la respiration comme dans les deux précédentes expériences. C'est toutefois à une dose très voisine de celle qui a produit la dépression de la fonction respiratoire des deux animaux précédants que ce lapin a été frappé d'une très violente crise

convulsive (145 mg. par kg. au lieu de 135 mg. par kg.). Cette anomalie peut être attribuée, soit à une résistance individuelle du centre respiratoire ou encore à une excitation constante de ce centre par la chaleur régnante dans le laboratoire (27°).

En comparant nos résultats, on peut affirmer que la dilaudide ralentit très rapidement et très puissamment la respiration qui tombe à 14-12 inspirations par minute, et devient plus ou moins périodique ; à ce moment le pouls se ralentit par influence centrale ; mais ce ralentissement très prononcé chez un animal, est bien moins accusé chez un autre. La pression s'élève et dépasse de 10-15 % la moyenne ; après un temps assez prolongé de respiration lente (20 à 25 inspirations par minute), le lapin, endormi et analgésiqué, devient hyperexcitable d'abord au frôlement, à l'ébranlement, puis spontanément il présente des secousses de plus en plus nombreuses. Les convulsions éclatent et peuvent être mortelles, la respiration de l'animal s'étant arrêtée ; mais la respiration artificielle sauve le lapin. Le cœur est alors touché, la vasodilatation est responsable de la faible pression. Le centre respiratoire ne paraît qu'engourdi et non pas paralysé, puisque la respiration artificielle le réveille assez facilement. Il est donc extrêmement difficile d'établir la dose mortelle pour le centre respiratoire, et surtout la dose mortelle pour le cœur. Nos injections intraveineuses ont déjà montré que la réaction du centre respiratoire de nos animaux vis-à-vis d'une forte dose est extrêmement variable. On doit admettre qu'une sensibilité individuelle explique cette variabilité. Aussi avons-nous observé qu'une dose donnée engourdit définitivement la fonction du centre respiratoire d'un animal qui en meurt, tandis qu'une dose bien supérieure ne fait que mettre en danger momentanément la vie d'un autre ; le centre nettement déprimé, fonctionne mal, mais suffit à entretenir la vie. Si le centre respiratoire reprend sa fonction après une longue période de convulsions toniques et cloniques, pendant laquelle la respiration artificielle a été établie, les doses subséquentes ne produisent presque plus de changement ; le lapin convulse de plus en plus faiblement pendant un temps très prolongé, et ce n'est que par injections de doses massives, ou très souvent répétées, que l'on peut faire arrêter définitivement la respiration ; alors, ni la respiration artificielle, ni l'adrénaline, qui pourtant a parfois un effet surprenant, ne

suffisent plus à réveiller le centre paralysé. La dilaudide atteint le coeur très tardivement ; la parésie vaso-motrice est par contre moins tardive. Le ralentissement du pouls est d'ordre central, ainsi que le prouve la section du pneumogastrique. Ulérieurement, l'atropine est quasi inopérante. Il doit donc exister une action tardive s'exerçant directement sur le myocarde.

L'Accumulation - Constatations anatomo-pathologiques

Nous avons observé que certains animaux auxquels nous avons injecté une dose unique assez forte mais non immédiatement mortelle, ont succombé 3-4 jours après l'injection. Ces observations nous ont engagé à entreprendre des recherches sur l'influence des petites doses, injectées journellement, pendant un temps prolongé. En effet, on peut, théoriquement, s'attendre à observer des phénomènes d'accumulation ou d'accoutumance. Dans ces cas, y a-t-il, ou non, des altérations anatomo-pathologiques attribuables à notre alcaloïde ? Nous avons injecté à 5 cobayes, tous les jours jusqu'à leur mort, respectivement 0.5 - 1-2-3-5 mg. par kg., en solution à 5 pour mille. Tous ces animaux ont présenté une diminution progressive de poids. Quelques fois la perte s'élevait à 60-70 gr. dans les 24 heures. L'état somnolent plus ou moins marqué empêchait évidemment les animaux de s'alimenter normalement. A l'autopsie l'on constatait fréquemment que le tube digestif était vide. Les reins étaient habituellement tuméfiés ; à la coupe ils montraient une hyperémie généralisée assez marquée, la couche corticale parfois élargie. La limite entre l'écorce et la pyramide reste bien distincte. Dans certains cas la vessie contenait de l'urine parfois hémorragique et parfois seulement trouble, mais donnant avec le réactif d'Esbach un précipité d'albumine. Quant à la manière de réagir, nos animaux se comportaient d'une façon très variable vis-à-vis des doses journalières. Chez un cobaye qui recevait pendant 4 jours consécutifs 10 cg. par kg., dose assez forte, nous avons observé qu'après la première dose les phénomènes d'ordre moteur étaient très marqués, les mouvements respiratoires s'accéléraient et leur nombre montait jusqu'à 125 par m. Une heure et demie après l'injection.

l'animal s'affaïse, la respiration se ralentit et tombe au-dessous de la normale. Les jours suivants, après l'injection de la même dose, nous n'avons plus observé de stade d'excitation : l'animal est envahi, peu après l'injection, par de la torpeur, de la somnolence. La respiration tombe tout de suite à 88. L'animal ne réagit plus au pincement. La durée de l'effet de chaque injection est approximativement la même. Le cobaye reste sous l'influence du médicament pendant 3-4 heures.

De petites doses, de 5-3-2 cg. par kg. d'animal, produisent, sans excitation préalable, de la somnolence, de la torpeur et une insensibilité très marquée à la douleur. Cet effet dure, selon l'importance de la dose injectée, $1\frac{1}{2}$ à 4 h.. Nous n'avons jamais pu prévoir la mort de nos animaux. Ils succombaient en général quelques heures après une injection, habituellement pendant la nuit. Faut-il attribuer ces morts à l'accumulation de l'alcaloïde et à des altérations anatomo-pathologiques dans certains organes ? C'est l'examen histologique des pièces prélevées à l'autopsie qui nous le démontrera. Grâce à l'obligeance de M. le Prof. M. Askanazy, auquel nous adressons ici nos plus vifs remerciements, nous avons pu faire des recherches histologiques, contrôlées par notre maître, et qui nous ont donné les résultats suivants :

Cobaye No 1. — 11 injections de 5 mg. par kg., (à 1%) pendant l'espace de 12 jours. Examen microscopique ; Rate : on voit une assez forte pigmentation due à l'hémosidérine ; par endroits, les follicules sont diminués de nombre. Reins : les glomérules sont intacts, tandis que de nombreux canalicules renferment des cylindres hyalins. Dans la lumière de certains tubuli contorti l'on constate des incrustations calcaires qui se colorent en bleu foncé avec l'hémotoxyline.

Cobaye No 2. — 5 injections de 20 mg. par kg. pendant l'espace de 6 jours (solution à 1%). Au microscope : la rate renferme beaucoup de pigment d'hémosidérine ; ce qui frappe, c'est l'absence de centres germinatifs. Reins : quelques cylindres hyalins dans les canaux collecteurs.

Cobaye No 3. — 14 injections de 0,5 mg. par kg. pendant l'espace de 16 jours, puis 6 injections de 1 mg. par kg. pendant 6 jours et 4 injections de 2 mg. par kg. pendant 4 jours. L'animal est mort à la suite de deux injections de 25 cg. par kg. faites à une heure d'intervalle. Au microscope : follicules de la rate riches en cellules et très pauvres en centres germinatifs. Reins : dans un certain nombre de tubes contournés, l'épithélium présente un protoplasma hyalinisé qui

se teinte fortement en rose par l'éosine. A d'autres endroits la coloration se fait moins bien, les noyaux y manquent, parfois ils sont passablement pycnosés. La lumière des canaux est très réduite et renferme par places quelques cylindres hyalins. Les glomérules sont très bien conservés.

Cobaye No 4. — 2 injections de 20 mg. par kg. pendant l'espace de 2 jours. Au microscope : des cylindres hyalins dans les canalicules rénaux. Foie : dans le tissu conjonctif périportal une infiltration leucocytaire, surtout dans l'espace du Kiernan.

Surrénales : la substance médullaire est hyperémiée. Les sympathogonies se trouvent exclusivement dans la substance médullaire.

Cobaye No 5. — 4 injections de 15 mg. par kg. dans l'espace de 4 jours. Au microscope : quelques cylindres hyalins dans des tubes rénaux.

Cobaye No 6. — 12 injections de 3 mg. par kg. pendant l'espace de 13 jours. Au microscope : dans des tubes rénaux on constate des cylindres calcaires plus ou moins homogènes. Du côté de la substance corticale on voit une hyperémie veineuse assez intense, s'étendant sur les glomérules de la partie corticale. En outre on constate, dans la partie extérieure des anses glomérulaires et même dans les capsules glomérulaires, une hyperémie capillaire très intense.

Cobaye No 7. — 5 injections de 10 mg. par kg. pendant l'espace de 5 jours. Au microscope : hyperémie rénale très intense, hémorragies par place dans les capsules des glomérules ; par endroits, l'hémorragie se prolonge dans les anses glomérulaires mêmes. De nombreux groupes de canalicules contiennent des cylindres hyalins. Foie : pas d'altérations appréciables, sauf par endroits, dans les espaces de Kiernan, quelques amas lymphocytaires. Rate : centres germinatifs peu nombreux dans les follicules.

Cobaye No 8. — 4 injections de 2 mg. par kg. dans l'espace de 4 jours. Au microscope : follicules de la rate très petits et pauvres en centres germinatifs. Reins : dans toute l'étendue de la substance corticale on constate une très forte hyperémie, particulièrement dans de nombreux glomérules, et des hémorragies localisées dans des capsules de Baumann. Ailleurs, dans le stroma, on voit par place des ecchymoses. Dans les canalicules dont l'épithélium se colore en rouge, on trouve des cylindres hyalins. Foie : les capillaires sont fortement dilatés. On

constate en général une hyperémie très intense : elle est prononcée dans les endroits où les cellules hépatiques sont rares. Surrénales : hyperémie très intense, surtout dans la substance médullaire.

Cobaye No 9. — 18 injections de 1 mg. p. kg dans l'espace de 20 jours et ensuite 6 injections de 1,5 mg par kg. pendant 6 jours ; puis 4 injections de 3 mg. pendant 4 jours : au dernier jour, deux injections de 30 cg. par kg., faites dans l'espace de deux heures amènent la mort de l'animal. Au microscope : les follicules de la rate sont très rares et dépourvus de centres germinatifs. Dans l'intérieur des capillaires veineux on trouve beaucoup de cellules chargées d'hémosiderine. Foie : Hypereuniveineuse. Reins : on voit partout des cylindres hyalins en masse, aussi bien dans l'écorce que dans la pyramide. Les canalicules sont fortement dilatés ; on y voit parfois des cylindres calcaires et granuleux ; on rencontre des dépôts hyalins dans des espaces capillaires. Dans la pyramide on remarque de petites hémorragies disséminées. Foie : des capillaires sont fortement hyperémiés.

Lapin No 1. — 24 injections de 5 mg. à 5^h 00, dans l'espace de 23 jours. Au microscope : dans quelques glomérules l'on constate des hémorragies, surtout dans la capsule de Baumann. Par endroit, il existe de petites ecchymoses dans le stroma. Les canalicules sont dilatés et contiennent de nombreux cylindres hyalins ; par place, des globules rouges et peu de leucocytes. Dans les canaux conducteurs quelques cylindres calcifiés (anurie). Foie légèrement hyperémié, les capillaires sont dilatés. Rate : les follicules sont petits, dépourvus de centres germinatifs.

Lapin No 2. — 15 injections de 3 mg. par kg. dans l'espace de 13 jours, puis 4 injections (en 4 jours) de 7,5 mg. par kg. : 5 jours d'arrêt, ensuite 4 injections (en 4 jours) de 20 mg. par kg. enfin 25 cg. par kg. en 2 injections à 1 h 1/2 h. de distance. Au microscope : dans quelques canalicules renaux on aperçoit des cylindres hyalins. Rate : les follicules sont diminués de nombre, et dépourvus de centres germinatifs.

Lapin No 3. — 16 injections de 1 mg. par kg. pendant 16 jours. Ensuite on procède à 8 injections de 10 mg. par kg. dans l'espace de 9 jours. L'animal est mort à la suite de l'administration de 25 cg. de dilauidide par kg. Au microscope : les follicules de la rate sont très petits et pauvres en centres germinatifs. Reins : les canalicules sont fortement dilatés, on y trouve de nombreux cylindres

hyalins qui sont en partie granulaires. L'épithélium des canalicules est aplati et parfois desquamé ; dans quelques canalicules on rencontre des globules rouges se colorant faiblement en rose.

En résumé, l'examen histologique de pièces provenant de 9 cobayes et de 3 lapins qui avaient succombé à des injections répétées de doses diverses de dilaudide, montrent des lésions constantes dans deux organes principalement : les reins et la rate. Quelques altérations trouvées dans le foie ne sont pas constantes ni caractéristiques.

Par contre, le rein a toujours été touché ; il présente des lésions localisées surtout au niveau des tubuli. Ceux-ci montrent une forte atteinte de leur épithélium : l'altération va de la tuméfaction trouble à la nécrose, avec pycnose des noyaux. La lumière des tubuli renferme des cylindres hyalins et calcaires. Nous sommes donc en présence d'une néphrose qui provoque dans certains cas de l'anurie. Les glomérules sont en général peu touchés ; pourtant dans quelques cas, l'on voit des hémorragies capillaires autour des anses et vers la capsule de Baumann. Enfin, le stroma montre parfois quelques hémorragies microscopiques.

La rate présente des modifications profondes ; les follicules sont pauvres en cellules lymphoïdes et très pauvres en centres germinatifs, lesquels, dans certains cas faisaient absolument défaut. En outre, l'on trouve des dépôts d'hemosidérine ; mais la présence de cette dernière ne peut guère être attribuée à l'action de notre alcaloïde. La lésion des follicules se trouve toujours quand il existe une atrophie générale de l'organisme ; or celle-ci pourrait être mise sur le compte de l'action toxique de la dilaudide.

Il y aurait grand intérêt à examiner attentivement le rein des malades qui auraient abusé de la dilaudide pendant leur vie. Si l'on retrouvait de pareilles lésions, la dilaudide serait l'unique alcaloïde de la famille de la morphine qui, pris pendant longtemps et à dose un peu forte, pût produire une néphrose.

Discussion et conclusions

Nous résumons nos conclusions comme suit :

La dilaudide produit :

A) chez les grenouilles,

1) à dose moyenne (15 cg. par kg) : a) une certaine hyperexcitabilité

transitoire, à laquelle fait suite (b) le calme. la perte de la spontanéité, le sommeil avec conservation des réflexes. (c) le ralentissement considérable, parfois même l'abolition des mouvements respiratoires. Ce stade dure plus ou moins longtemps. puis survient (d) l'hyperexcitabilité, l'hyperréflexivité, l'accélération des mouvements respiratoires et le rétablissement après 24 h. environ.

2) avec une forte dose (20 à 40 cg. par kg.) : un état de flaccidité, après une courte excitation ou même sans celle-ci ; puis l'animal succombe assez rapidement ; parfois, surtout pendant la saison d'été, il se rétablit au bout de deux ou trois jours. La dose mortelle varie entre 20 à 40 cg. par kg.

B) chez les animax à sang chaud : (cobaye, lapin, chien) la dilaudide produit : 1) un stade primitif d'excitation. C'est surtout chez le chien que l'on constate très nettement ce phénomène qui se traduit par des démangeaisons, des vomissements et une salivation plus ou moins abondante.

2) Le stade de narcose, qui suit, se manifeste par la simple dépression ou de la somnolence. Chez le chien et le lapin, elle est accompagnée d'une faiblesse musculaire assez marquée. Une analgésie très prononcée s'établit, elle est parfois accompagnée d'une certaine hyperexcitabilité, accoustique. Dans ce stade les réflexes d'origine médullaires sont conservés, même parfois exagérés. La respiration est très fortement ralentie, sauf chez le cobaye. Cet état dure parfois assez longtemps. Si la dose a été forte il s'établit : 3) un stade convulsif, parfois précédé d'un délire procursif ; l'on voit apparaître des secousses incessantes prenant bientôt un caractère convulsif. (4) La mort survient par épuisement du centre respiratoire, suivi de l'arrêt du coeur. La dose mortelle, en injection hypodermique, pour le cobaye est de 30 à 35 cgr. par kg.. pour le lapin de 20 cg. par kg.

Effets sur la respiration sous l'influence d'injections répétées :

La dilaudide ralentit très rapidement les mouvements respiratoires. Ce ralentissement se produit en général sans accélération préalable. L'amplitude augmente et les mouvements respiratoires gagnent, partiellement, en profondeur ce qu'ils perdent en rapidité ; la respiration devient périodique, les pauses, dans certains cas, atteignent une durée de 10 à 15 secondes. Les mouvements respiratoires tombent en moyenne à 15 % environ de leur chiffre primitif. Ensuite, une accélération se produit ; la respiration retrouve la fréquence

qu'elle avait présentée au début, parfois même elle la dépasse ; puis, pendant la longue période convulsive, la respiration est si rapide qu'elle est devenue incomptable. A la longue les centres respiratoires s'épuisent et cessent de fonctionner ; ils peuvent être réveillés momentanément au moyen de la respiration artificielle.

Effets sur l'air courant :

L'influence de la dilaudide sur l'air courant est extrêmement importante. Au fur et à mesure que la respiration se ralentit, l'air courant de chaque mouvement respiratoire augmente, mais le produit : nombre des respirations multiplié par le volume d'air déplacé par chaque mouvement respiratoire, va quand même en diminuant. Au maximum de ralentissement l'air courant par minute n'atteint plus que la moitié, le 45 % environ, de sa valeur primitive. Quand on compare, à ce point de vue, la dilaudide à la dicodide, nous constatons immédiatement une forte différence entre l'action de ces deux produits.

La dicodide atteint bien moins le centre respiratoire. Le nombre des respirations, au moment du ralentissement maximum, tombe à $\frac{1}{3}$, rarement à $\frac{1}{4}$ du chiffre primitif. L'air courant par mouvement respiratoire ne double même pas tandis que, sous l'influence de la dilaudide, il est plus que quadruplé. Ce qui fait qu'après injection de dicodide, l'air courant par minute, au maximum de ralentissement, atteint encore environ 65 % de sa valeur primitive. La dilaudide s'apparente donc, au point de vue pharmacodynamique, de la morphine, tandis que la dicodide garde sa parenté avec la codéine.

Effet sur la circulation :

La dilaudide a relativement peu d'influence sur la circulation ; chez le lapin on observe, après une injection de 1-2 mg. par kg. d'animal, un ralentissement du pouls, une légère élévation de la pression. Ce ralentissement primaire du pouls, qui peut atteindre de notables proportions, est d'origine centrale ; car la section des pneumogastriques le fait disparaître. Les troubles de la circulation ne jouent qu'un rôle secondaire dans le tableau de l'intoxication par la dilaudide. Ce n'est que tardivement que la paralysie des centres vasomoteurs se produit. Ce sera toujours la paralysie du centre respiratoire qui mettra en danger la vie de l'intoxiqué.

Effets sur le système nerveux

L'action de la dilaudide sur la **sensibilité** est très remarquable. En effet, la dilaudide est capable de diminuer ou de faire disparaître la sensibilité à la douleur avant que le sommeil ne s'établisse. Chez le cobaye, 1/4 de mg. par kg. produit une insensibilité généralisée à la douleur. Chez le lapin, 0,5-1 mg. par kg. d'animal produit une insensibilité à la douleur durant 2-3 h. A la suite de ces observations nous pouvons placer la dilaudide, au point de vue analgésique, avant la morphine et à côté de l'eucodal.

Comme **somnifère** elle paraît supérieure à la morphine, ou en tous cas son équivalent.

Comme **analgésique** elle est nettement supérieure à la morphine et comparable à l'eucodal qu'elle paraît même dépasser.

Comme **calmant de la toux**, la dilaudide agit plus puissamment que la codéine et beaucoup plus fortement que la morphine ou l'eucodal, d'après quelques recherches que le Professeur Wiki a faites et qu'il a bien voulu nous communiquer. Sa toxicité pour le lapin se mesure par son pouvoir convulsivant; la série est, en allant du corps le plus actif ou moins actif : dicodide, héroïne, eucodal, dionine, codéine, dilaudide, morphine.

Sa **toxicité chez l'homme** est déterminée par son influence dépressive exercée sur le centre respiratoire du lapin. La série est : héroïne, eucodal, dilaudide, morphine, dicodide, codéine, dionine, en partant de l'alkaloïde le plus puissant sous ce rapport. La dose thérapeutique chez l'homme devra donc être inférieure à celle de la morphine.

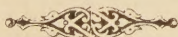
En résumé :

La dilaudide est un médicament se rapprochant de la morphine bien plus que de la codéine.

Il faut maintenant rappeler que, d'après nos expériences la dilaudide paraît être capable de s'accumuler dans l'organisme, si elle y est introduite journellement pendant longtemps. Dans ce cas, loin de faire naître une accoutumance, elle pourra donner lieu à des lésions pathologiques, au niveau des reins principalement. La néphrose par la dilaudide, facile à produire chez le lapin et le cobaye, pourra, peut-être, s'établir aussi chez l'homme.

Table des Matières

INTRODUCTION	1
1. PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET PHYSIQUES	2
2. EFFETS GÉNÉRAUX	3
A) ANIMAUX A SANG FROID	3
B) ANIMAUX A SANG CHAUD	4
a) COBAYES	4
b) LAPINS	6
c) CHIENS	9
3. EQUIVALENT TOXIQUE	9
GRENOUILLE	9
COBAYE	10
LAPIN	10
4. ACTION SUR LA RESPIRATION	11
EXPÉRIENCES SUR LE LAPIN	11
TABLEAU RÉCAPITULATIF	16
5. EXPÉRIENCES SUR L'AIR COURANT	17
1. EXPÉRIENCE	18
2. EXPÉRIENCE	20
3. EXPÉRIENCE	21
TABLEAU SYNOPTIQUE	23
6. ACTION SUR LA CIRCULATION	25
1. EXPÉRIENCE	25
2. EXPÉRIENCE	29
7. ACCUMULATION - CONSTATATIONS	39
ANATOMOPATHOLOGIQUES CHEZ :	
9 COBAYES	40
3 LAPINS	42
8. DISCUSSION ET CONCLUSIONS	43



ERRATA

Page		Au lieu de :	Lire
2	Seconde formule	N. CH 2	N. CH 3
	Ligne		
3	10	Chlor	Chlorhydr.
4	3 (à partir du bas)	tombée 50-60 %	tombée à 50-60 %
5	3	Le cobaye	Après 24 h. le cobaye
6	13 (à partir du bas)	C) Chez le lapin	b) Chez le lapin
7	8	il s'avance	il avance
9	7	Chez le chien	c) Chez le chien
10	1	5 0/0	2 0/0
10	2	2 0/0	5 0/00
11	5	Malessez	Malassez
12	2	1550. N° VI	1350 N° VII
15	16 (à partir du bas)	Supprimer :	certainement
15	3 » » » »	page)	page 7)
18	1	Expérience	1. Expérience
18	17	16,3	16,5
21	13	9,86	6,86
23	22	5,5 = 5 0/0	5 = 5,5 0/0
23	26	248	24
23	29	232 = 63 0/0	214,58 = 58 %
23	29	164 = 36 0/0	162 = 35 0/0
23	29	45 0/0	43 0/0
24	8 (à partir du bas)	63 0/0	58 0/0
24	8 » » » »	33 0/0	35 0/0
24	8 » » » »	36 0/0	35 0/0
24	8 » » » »	45 0/0	43 0/0
34	2	1/10	1/10 de mg. par kg.
35	3 (à partir du bas)	260	360
38	17	alors touché	alors peu touché
40	17	à l'autopsie	à l'autopsie de 9 cobayes et de 3 lapins
40	11	Hypereuni	Hyperémie
44	10 (à partir du bas)	30-35	20-25